糖尿病患者の抗甲状腺抗体

京都大学医学部第二内科

長岡 研五, 鍋谷 登, 桜美 武彦, 深瀬 政市

大阪赤十字病院内科

久 野 昭 太 郎

Thyroglobulin and Microsomal Antibodies in Diabetes Mellitus

**Kengo NAGAOKA, Noboru NABEYA, Takehiko SAKURAMI
and Masaichi FUKASE**

2nd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University

Shotaro KUNO

Osaka Red Cross Hospital

In the course of studies on the occurrence of antithyroid antibodies in diabetes mellitus, serum antibodies to microsomes of thyroid epithelial cells, as well as circulating antibodies to thyroglobulin, were demonstrated by tanned red cell hemagglutination.

These thyroglobulin and microsome-coated tanned red blood cells can be efficiently made with a commercially prepared reagent. (Fuji Zoki Co. Tokyo) The sera of 507 diabetics and 2,350 normal subjects was tested using these thyroid autoantibodies tests.

In diabetics, the percentage of sera positive for antithyroglobulin antibodies was found to be 2.5% compared with 2.3% in controls. And the percentage of sera positive for antimicrosomal antibodies was found to be 6% compared with 2.5% in controls.

In diabetics treated with insulin, the percentage of antithyroglobulin antibodies and antimicrosomal antibodies were found to be 5% and 16% respectively.

In diabetics not treated with insulin, the percentage of thyroid antibodies were 2% and 3% respectively.

The incidence of antithyroglobulin and antimicrosomal antibodies was higher in diabetics treated with insulin.

The incidence of thyroid antibodies in normal subjects was found to be increased with aging, but in diabetics the incidence of thyroid antibodies was found to be decreased with aging. There was no clear relationship between the incidence of these antibodies with the duration of diabetes.

< I. 序 言 >

糖尿病と自己免疫は、どのようなかわりあいを持つものであろうかという疑問に対して糖尿病そのもの

が自己免疫疾患の1つであるとは現在全く考えられていない。しかし糖尿病患者の血中には各種の臓器特異的な自己抗体が高頻度に発現するということが古くから注目されてきた。事実、本症は橋本病を始め各種の自己免疫疾患との合併率も高率である¹⁾。したがって糖尿病そのものが自己免疫疾患の1つであるとは考えられないにしても本症における自己免疫現象の関与は否定出来ず臓器特異的な自己抗体、たとえば抗甲状腺抗体、抗胃壁細胞抗体、内因子抗体、抗副腎抗体の出現頻度が高率であるという報告が相次いでいる^{2)~7)}。その中でも抗甲状腺抗体の出現頻度について欧米では多数の報告^{8)~10)}がみられるが、罹病期間により異なるという報告⁷⁾や罹病期間に関係なくインスリン依存性の患者に高頻度にみられるという報告⁴⁾⁵⁾⁶⁾があり未だ一定の結論に達していない。一方、本邦における糖尿病患者の抗甲状腺抗体の出現頻度について、年齢、性、罹病期間およびインスリン依存性が否かについての系統的な検討成績の報告は未だ見られないので、今回我々は一次性糖尿病患者の血中抗甲状腺抗体を検索し、罹病期間に関係なくインスリン使用経験のある患者に抗甲状腺抗体が高頻度に出現するという結論を得たのでその検索成績について報告する。

＜Ⅱ. 対象および方法＞

(対象) 外来通院している一次性糖尿病患者、男子218名、女子289名、計507名を対象とした。慢性甲状腺炎および甲状腺機能亢進症など甲状腺疾患を明らかに合併している者は除いた。また患者507名の治療としては食事療法による者143名(28%)、内服薬治療のみによる者254名(50%)で、現在または過去にインスリン使用の経験を有する者は110名(22%)であつた。正常対照としては京都大学の学生および職員で毎年定期健康診断を受け健康に就学ないし勤務している男子1,257名、女子1,093名、計2,350名を対象とした。

(方法) 甲状腺細胞内に含まれる Thyroglobulin および甲状腺上皮細胞内の Microsome に対する抗体価測定には Thyroid test および Microsome test (いずれも富士臓器 K.K., 東京) を使用し、キット中の羊血球濃度が0.5%になるように付属の Diluent であらかじめ希釈したものを用いた。被検血清は 0.05ml を生理食塩水で10倍希釈し30分間 56°C で不活性化した。測定にあたっては Microtiter Kit (Cooke Engineering Co.) の V plate を用い Microdiluter により 2 倍希釈系列を作り感作血球を加えその凝集の程度を観察し 10×2^4 以上の凝集価を示すものを陽性と判定した。

＜Ⅲ. 成績＞

Table 1 は正常人2,350名および糖尿病患者507名の Thyroid test および Microsome test の陽性率を示すが、糖尿病患者507名中 Thyroid test (以下 TG と略す) 陽性の者は13名で2.5%、Microsome test (以下 MS と略す) 陽性の者は31名で6%の陽性率を示した。これを正常健康者での出現率と比較してみると TG は正常健康者で2.3%、糖尿病患者で2.5%であり、この両者に有意差は無かつたが MS は正常健康者で2.5%、糖尿病患者で6%の陽性率を示し、糖尿病患者では MS に関するかぎり明らかに高い陽性率を示した。また男女別にみると正常健康者では女子の方が男子の2倍近い陽性率を示したが¹¹⁾、糖尿病患者では性差が殆んど見られなかつた。また Table 2 に糖尿病患者507名をインスリン使用経験を有する患者と、インスリンの使用経験の無い患者とに分け抗甲状腺抗体の出現率を示したが、インスリン使用経験のある患者110名中 TG 陽性者は6名(5%)であり、MS 陽性者は18名(16%)であつた。インスリン使用経験

Table 1. Incidence of thyroid antibodies in diabetics and normal subjects

Group	Normal subjects no. tested 2350	Diabetics no. tested 507
Thyroid test (TG)	51 (2.3%)	13 (2.5%)
Microsome test (MS)	59 (2.5%)	31 (6 %)

Table 2. Incidence of thyroid antibodies in diabetics

Group	Diabetics	
	Treated with insulin no. tested 110	Not treated with insulin no. tested 397
Thyroid test positive	6 (5%)	7 (2%)
Microsome test positive	18 (16%)	13 (3%)

Fig. 1. Incidence of thyroid antibodies in normal subjects.

Fig. 2. Incidence of thyroid antibodies in diabetics.

Table 3. Incidence of thyroid antibodies in diabetics treated with insulin

	Age group			Total
	20~39	40~59	60~	
Men no. tested	10	23	18	51
Thyroid test or Microsome test positive	3 (30%)	2 (8.7%)	1 (5.5%)	6 (11%)
Women no. tested	12	30	17	59
Thyroid test or Microsome test positive	3 (25%)	7 (23%)	2 (12%)	12 (20%)

のない患者397名では TG 陽性者は7名(2%), MS 陽性者は13名(3%)とインスリンを現在または過去に使用したことのある患者の方が, インスリン使用経験の無い患者に比べ, 抗甲状腺抗体の TG, MS いずれも非常に高い出現頻度を示した。インスリン使用経験の無い患者の抗甲状腺抗体出現率は Table 1 で比較しても明らかに正常健康者の抗甲状腺抗体の出現率と殆んど差は認められなかった。Fig. 1 は正常健康者2,350名を年齢別に20~39歳, 40~59歳, および60歳以上の三つに分け抗甲状腺抗体の出現率を比較したものであるが, TG 陽性率は20~39歳では1.7%, 40~59歳では2.3%, 60歳以上では4.6%であった。

Table 4. Incidence of thyroid antibodies in diabetics not treated with insulin

	Age group			Total
	20~39	40~59	60~	
Men no. tested	11	72	84	167
Thyroid test or Microsome test positive	0 (0 %)	3 (4.1%)	4 (4.7%)	7 (4.2%)
Women no. tested	14	95	121	230
Thyroid test or Microsome test positive	1 (7.1%)	2 (2.1%)	3 (2.4%)	6 (2.6%)

Table 5. Incidence of thyroid antibodies in diabetics by duration

	Less than 1 year			More than 10 years		
	men	women	total	men	women	total
	32	32	64	80	86	166
Thyroid test positive	1	0	1 (1.5%)	4	1	5 (3.0%)
Microsome test positive	3	1	4 (6.2%)	5	6	11 (6.6%)

また MS については同様に2.4%, 2.2%, 5.5%と Fig. 1 からも明らかな様にこの両テストは加齢と共に、その抗体価陽性率が増加する傾向がみられた。しかし Fig. 2 に示すように今回検査対象にした糖尿病患者507名全部をインスリン使用経験の有無にかかわらず同じく3つの年齢別に分けてみると TG 陽性率は4.2%, 2.7%, 2.0%また MS 陽性率は14%, 6.3%, 4.1%と両テスト共正常人とは逆に加齢と共にその陽性率は減少するという興味ある結果が得られた。次に Table 3 に示すようにインスリン使用の経験を有する糖尿病患者をとりあげて前に述べたと同様に三つの年齢別に分けると共に TG か MS のいずれか、または両者とも陽性を示したものを男女別にその陽性出現率を比較してみると男子では30%, 8.7%, 5.5%と加齢と共に著しくその陽性出現率は減少するが女子ではそれらの陽性率が25%, 23%, 12%となり男子と比較するとその減少の割合はゆるやかであつた。いずれにしてもインスリン使用経験を有する糖尿病患者では若年者に抗甲状腺抗体の高い陽性率がみられ特に男子ではその傾向が著明であつた。Table 4 はインスリン使用経験の無い糖尿病患者男子 167 名と女子 230 名について Table 2 と同様に抗甲状腺抗体の陽性率を年齢別にみたものであるが先に述べた正常健康者やインスリン使用経験を有する糖尿病患者と異なり加齢との相関関係は特にみられな

Fig. 3. Titres of thyroid antibodies in diabetics

つた。Table 5 は罹病期間1年以内の者、男子32名、女子32名、計64名と罹病期間10年以上の男子80名、女子86名、計166名とに分け抗甲状腺抗体の出現頻度を比較したがTG 陽性者は罹病期間1年以内の者が1.5%、10年以上の者が3%で罹病期間10年以上の者の方がやや多かつたがMSの方は前者が6.2%、後者が6.6%で殆んど差がなかつた。これら両テストを合わせ考えてみると罹病期間による抗甲状腺抗体の出現頻度には殆んど有意差は認められないと考えられる。いずれにしても今回検索した糖尿病患者507名中インスリン使用経験を有する者は110名でありこの内TGもしくはMSが陽性を示した者は18名(16%)であつた。一方インスリン使用経験の無い患者397名中、TGもしくはMSが陽性を示した者は13名(3%)であり正常健康者での陽性率2.3%と比べインスリン使用経験を有する者では明らかに高い陽性率を示した。Fig. 3 は糖尿病患者でのTG, MS 陽性者のそれぞれの抗体価の相互関係を表わしたものである。

TGの抗体価に比べMSの方が幾分高い抗体価を示すものが多かつた。正常健康者ではTG, MS両テストの間には有意の相関関係は見られなかつたが¹¹⁾、糖尿病患者ではインスリン使用経験の有無にかかわらず両テストの間には相関する関係がみられた。

＜IV. 考 按＞

いわゆる抗甲状腺抗体といわれているものに対する抗体検出法には普通臨床的に甲状腺濾胞内の Thyroglobulin および甲状腺上皮細胞内の Microsome に対する検出法が広く行なわれていることは周知の通りである¹²⁾。欧米では前者に対してはタンニン酸処理赤血球凝集反応 (TRC)、後者に対しては主に補体結合反応 (CF) が行なわれている。最近我が国ではこの両方の抗原に対してそれぞれタンニン酸処理赤血球凝集反応を応用した Thyroid test および Microsome test がキット化され、比較的安定した成績が得られ広く応用されるようになった。桜美らの実験成績¹³⁾ではCF抗体はタンニン酸処理赤血球凝集反応を応用した Microsome test の抗体価とは有意の相関関係は見られないとしているので外国文献の抗マイクロゾーム抗体の陽性出現率の比較検討には注意を要する。この Thyroid test および Microsome test では慢性甲状腺炎以外の甲状腺疾患や膠原病でもかなりの頻度で陽性に出現することが報告されているが¹³⁾¹⁴⁾、糖尿病に関する抗甲状腺抗体の出現頻度を検索した報告は本邦においては未だみていない。従来欧米の報告では糖尿病患者においてまず Thyroglobulin に対する抗体の出現頻度に関して、Nerup⁷⁾らは正常人と比べその陽性率は殆んど差がないが高い抗体価を有する者が糖尿病患者には多かつたと報告している。しかしIrvine⁴⁾は糖尿病患者では対照と比較インスリン依存性の患者でしかも40～69歳の患者にのみTGに対する抗体が高頻度に見られたとしている。Berthaux¹⁵⁾は老年の糖尿病患者に本抗体が高頻度に出現したと報告している。Moulias¹⁶⁾はlow insulin output diabetics に抗サイログロブリン抗体の出現頻度が高く60歳以下のlow insulin output diabetics では17.5%と正常人の陽性率4.8%と比べ明らかに高い陽性率を示し、65歳以上の高齢者のlow insulin output diabetics と正常対照者との間にそれ程差がなく、non-insulin dependent diabetics では対照との間に有意差が無かつたと報告している。この様に抗サイログロブリン抗体については成績の一致をみないがSimkins¹⁰⁾のように糖尿病患者に抗サイログロブリン抗体が高頻度に出現するという報告はあるものの、正常人と比べ差がみられなかつたとする者が多いようである。一方、Microsome に対する抗体については高い陽性率がみられたとするものが殆んどである。すなわちLanding⁹⁾、Pettit¹⁰⁾、Peracchi¹⁷⁾、Goldstein³⁾、Irvine⁴⁾、Moulias¹⁶⁾らはインスリン依存性の糖尿病患者血中で抗マイクロゾーム抗体の出現頻度が高いことを証明した。またNerup⁷⁾らは抗Thyroglobulin抗体の出現率は糖尿病では高くないが抗Microsome抗体および抗胃壁細胞抗体の出現頻度が糖尿病患者では高いことを示しながらも、これは年齢、性、糖尿病のタイプに拘らず罹病期間即ち代謝異常の持続期間に関係することを示した。すなわち罹病期間1年以内の者と10年以上の者との分け罹病期間の長い者に出現頻度が高かつたと報告している。我々はこれにならつて罹病期間1年以内の者と10年以上の者との分けて検討したが10年以上の罹病期間を有する糖尿病患者に特に抗甲状腺抗体の発現頻度が高いという結論は得られず、むしろIrvine、Mouliasらの罹病期間とは関係なくインスリン使用者特に若年者に高い頻度で抗甲状腺抗体陽

性率がみられたとする成績に一致する成績を得た。すなわち我々は一次性糖尿病患者507名を対象に Thyroid test および Microsome test を施行し Thyroid test では正常人と比較して差がみられなかったが、Microsome test では糖尿病患者の方が明らかに高い陽性率を示した。またインスリン使用経験を有する患者は正常人とは異なり、正常人が加齢と共に抗甲状腺抗体の出現頻度が増加するのは全く逆に20～39歳の若い層に陽性者が多く加齢と共にその陽性率が減少する興味ある傾向がみられたが、20～39歳台は47名中22名(47%)が、40～59歳台は220名中53名(24%)が、60歳以上では240名中35名(15%)がインスリン治療を現在または過去に受けた患者であつたから、その各年台におけるインスリン使用の患者の割合は以上の如く、20～39歳台ではほぼ半分であり、60歳以上になるとかなり減少している。このような事実から糖尿病患者における抗甲状腺抗体の発現頻度はインスリン使用経験者に高いとはいひ得ても若年者に多いとはいひ難い。逆にインスリンを絶対的に必要とするような糖尿病患者が若年者に多いのも事実である。Irvine らは糖尿病患者をインスリン依存性と非依存性の患者に分けているが従来インスリン依存性という言葉は若年性糖尿病と定義されているが、厳密に患者をインスリン依存性、非依存性と区別することは実際上かなり困難を伴うので、今回我々は糖尿病患者を現在または過去にインスリンを使用した経験のある患者とインスリン使用経験の無い患者とに分ける方法を用いた。最近 Moulias ら¹⁶⁾は low insulin output diabetics では抗甲状腺抗体の出現頻度が高くまた甲状腺抽出物を抗原とした白血球遊走阻止試験を行ないこれら患者の45%が陽性であつたと報告しており、甲状腺炎、粘液水腫、アジソン病、副甲状腺機能低下症および悪性貧血等では臓器特異的な各種血中抗体が検出されるばかりでなく、白血球遊走阻止試験やリンパ球 transformation test 等を行なつてみるとこれらの試験でみる限り細胞性免疫の障害が考えられることより、これら免疫機序が関与している内分泌疾患と悪性貧血のグループに low insulin output diabetics を加えるべきだとしている。尚、我々が今回行なつた検査で抗甲状腺抗体が陽性を示した糖尿病患者のうち、肺結核、胸膜炎、肺炎、皮膚炎等の感染症に罹患した者が多くみられた。このように本来糖尿病に無関係な抗甲状腺抗体のような自己抗体が発現するという事は血中抗体産生系の異常を示す1つの指標ともみられ、おそらくリンパ球 transformation test や白血球遊走阻止試験のような細胞性免疫に関するテストも異常を示すであろうことは想像に難くないので、これらの糖尿病患者は感染免疫に対する抵抗力が低下していることが推定される。尚、これら抗甲状腺抗体陽性者には針生検を施行しておらず、asymptomatic thyroiditis の可能性は否定出来ないが、これら抗甲状腺抗体陽性者は全例甲状腺腫を認めなかつた。それ以外にも抗甲状腺抗体の出現し易い膠原病、ルポイド肝炎、重症筋無力症等の疾患は本人および家族には全く認められなかつた。正常人では加齢と共に抗甲状腺抗体の出現頻度が高くなる傾向がみられたが¹⁸⁾、これは加齢と共に免疫監視機構がおとろえて免疫寛容の破綻が起り抗体が生じ易くなるためであると考えられる。ところが糖尿病患者では正常人とは異なりインスリン使用経験者特に若年者に高い陽性率がみられた結果、加齢と共に陽性率が減少するという結果が得られた。これは既に述べたように若年者にインスリン使用者が多いということと重なり合っているため糖尿病患者においては加齢との関係を論ずるのは、やや困難な点もありまたインスリン抗体を測定していないのでインスリン注射による異種抗体の産生状況と抗甲状腺抗体のような自己抗体の出現とどのような因果関係にあるのか今の処、明らかではない。しかしながら糖尿病患者での血中自己抗体に関しては全身性エリテマトーデスのような自己免疫疾患におけると同様に遺伝的因子を十分に考慮する必要があると思われる。最近諸家の注目を集めている平田らのいわゆるインスリン自己免疫症候群¹⁹⁾²⁰⁾では抗甲状腺抗体の出現率が高いというが、抗甲状腺抗体に代表される各種の血中自己抗体の出現頻度が糖尿病患者の中でも特にインスリン依存性の患者にその発現頻度が高いとすればこれらインスリン自己免疫症候群との関係や糖尿病における代謝異常ならびに血管障害との関係は今後の興味ある課題と考える。

＜結 語＞

- 1) 一次性糖尿病患者507名中 Thyroid test は 2.5%、Microsome test は 6%の陽性率が得られた。
- 2) インスリン未使用の糖尿病患者の Thyroid test 陽性率は 2%、Microsome test 陽性率は 3%であつ

た。インスリン使用経験を有する患者の Thyroid test, Microsome test の陽性率はそれぞれ 5%, 16% であつた。

3) インスリン使用経験を有する患者を年齢別に分け抗甲状腺抗体の出現頻度をみると明らかに若年者に高い陽性率がみられた。

4) 罹病期間 1 年以内の者と 10 年以上の者との抗甲状腺抗体の出現頻度には差がみられなかつた。

本研究費の一部は厚生省特定疾患橋本病調査研究班より援助を受けた。

文 献

- 1) Hecht, A. and Gershberg, H.: *Metabolism*, 17: 108, (1968).
- 2) Ungar, B., Stocks, A.E., Martin, F.I.R., Whittingham, S. and Mackay, I.R.: *Lancet*, 2: 415, (1968).
- 3) Goldstein, D.E., Drash, A., Gibbs, J. and Blizzard, R.M.: *J. Pediatr*, 77: 304, (1974).
- 4) Irvine, W.J., Clarke, B.F., Scarth, L., Cullen, D.R. and Duncan, L.J.P.: *Lancet*, 2: 163 (1970).
- 5) Whittingham, S., Mathews, J.D., Mackay, I.R., Stocks, A.E., Unger, B and Martin, F.I.R.: *Lancet*, 1: 763, (1971).
- 6) Nissley, S.P., Drash, A.L., Blizzard, R.M., Sperling, M., and Childs, B: *Diabetes*, 22: 63 (1973).
- 7) Nerup, J. and Binder, C: *Acta endocrinol*, 72: 279 (1973).
- 8) Pettit, M.D., Landing, B.H. and Guest, G.M.: *J. Clin. Endocri.* 21: 209, (1961).
- 9) Landing, B.H., Pettit, M.D., Wiens, R.L., Knowles, H. and Guest, G.M.: *J. Clin. Endocri.* 23: 119, (1963).
- 10) Simkins, S: *Diabetes*, 17: 136, (1968).
- 11) 長岡研五, 桜美武彦, 深瀬政市, 小川隆三: *日内分泌誌*, 51: 98, (1975).
- 12) 桜美武彦: *アレルギー*, 17: 833, (1968).
- 13) 桜美武彦, 他: *日内分泌誌*, 50: 704, (1970).
- 14) 深瀬政市: *臨床免疫*, 3: 11, (1971).
- 15) Berthaux, P., Maret, L. and Bouchon, P: *Rev. Path. comp*, 38-3: (1968).
- 16) Moulias, R., Goust, J.M., Bernard, S., Crosier, B., Attali, A., Berthaux, P: *Immunity and autoimmunity in diabetes mellitus*. 140-148. Ed. by P.A. Bastenie and W. Gepts: *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1974.
- 17) Peracchi, M., Cavagnini, F., Litta, A. and Modignani, R: *Acta dibet. lat.*, 8/5: 923 (1971).
- 18) 桜美武彦, 他: *医学のあゆみ*, 88: 19, (1974).
- 19) 平田幸正, 他: *糖尿病*, 13: 312, (1970).
- 20) 平田幸正: *Diabetes Journal*, 1: 96 (1973).